

L'ERYTHROMYCINE CHEZ LES PORTEURS DE GERMES DIPHTÉRIQUES

TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
ET BACTÉRIOLOGIQUES (PROFESSEUR SEDALLIAN)
ET DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE GÉNÉRALE
DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON
(PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BERTOYE)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

André BEN ZENOU

Externe des Hôpitaux de Lyon

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 30 Novembre 1928, à TLEMCEM (Algérie)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

L'ERYTHROMYCINE
CHEZ LES PORTEURS DE GERMES DIPHTERIQUES

L'ERYTHROMYCINE CHEZ LES PORTEURS DE GERMES DIPHTÉRIQUES

TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
ET BACTÉRIOLOGIQUES (PROFESSEUR SEDALLIAN)
ET DU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE GÉNÉRALE
DE L'INSTITUT PASTEUR DE LYON
(PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BERTOYE)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 8 Décembre 1954
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

André BEN ZENOU

Externe des Hôpitaux de Lyon

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 30 Novembre 1928, à TLEMCEM (Algérie)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

Doyen honoraire	M. J. LEPINE.		Doyen.	M. HERMANN.
	Assesseur.			M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

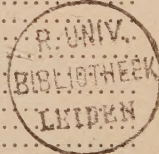
MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, MOURIQUAND TRILLAT, LERICHE, MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.
 Clinique médicale B.
 Clinique chirurgicale A.
 Clinique chirurgicale B.
 Clinique ophtalmologique.
 Clinique oto-rhino-laryngologique.
 Clinique urologique.
 Clinique et prophylaxie de la tuberculose.
 Clinique dermatologique et syphiligraphique.
 Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
 Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
 Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.
 Clinique gynécologique.
 Clinique obstétricale.
 Clinique stomatologique.
 Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
 Pharmacie et pharmacologie
 Physiologie.
 Anatomie pathologique.
 Physique biologique, radiologie et physiothérapie.

MM. FROMENT.
 P. RAVAUULT.
 SANTY.
 WERTHEIMER.
 BONNET.
 MAYOUX.
 CIBERT.
 DUFOURT.
 GATE.
 DECHAUME.
 SEDALLIAN.
 GUILLEMINET.
 POLLOSSON.
 PIGEAUD.
 DUCLOS.
 BERNHEIM.
 X...
 HERMANN.
 MARTIN J.-F.
 PONTIUS.
 (détaché à Beyrouth)
 BOURRET.
 GARIN.
 ROCHET.
 CHAMBON.
 JOSSERAND.
 DELORE.
 GABRIELLE.
 CROIZAT.
 ENSELMÉ.
 MALLET-GUY.
 NOEL.
 REVOL.
 X...
 LEVRAT.
 SOHIER.
 JOURDAN.
 BERTRAND.
 NIETIEN.
 BADINAND.

Médecine du Travail
 Parasitologie et pathologie exotique.
 Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
 Chimie organique et toxicologie.
 Pathologie générale et expérimentale.
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.
 Anatomie
 Pathologie interne.
 Chimie biologique et médicale.
 Pathologie chirurgicale.
 Histologie.
 Pharmacie galénique et matière médicale.
 Médecine légale et déontologie.
 Thérapeutique.
 Hygiène.
 Biologie médicale et pharmacodynamie.
 Propédeutique chirurgicale.
 Botanique et cryptogamie
 Chimie analytique pharmaceutique



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.	M. BANSSILLON		Pharmacie et pharmacologie.	M. DREVON.
Physique biologique.	M. BERGER.			

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie.	MM. COUDERT.		Bactériologie.	MM. BERTOYE A.
Parasitologie.	ROMAN.		Physiologie.	CHATONNET.
Histologie.	X...		Physiologie.	CIER.
			Biochimie médicale	CREYSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale	MM. BRUN.		Orthopédie.	MM. MARION Joseph.
Pathologie médicale	GIRARD M.		Obstétrique.	BROCHIER.
Pathologie médicale	GIRARD P.		Obstétrique.	MAGNIN.
Pathologie médicale	JEUNE.		Obstétrique.	MATHIEU J.
Pathologie médicale	VACHON.		Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pathologie médicale	GALY.		Anatomie.	LATARJET.
Pathologie médicale	GONIN.		Urologie.	PERRIN.
Pathologie chirurgicale	BERARD.		Ophtalmologie.	PAUFIQUE.
Pathologie chirurgicale	DESJACQUES.		Neuro-chirurgie.	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale	LABRY.		Oto-rhino-laryngologie	X...
Pathologie chirurgicale	TRILLAT.		Dermato-syphiligraphie.	THIERS.
Pathologie chirurgicale	DARGENT.		Médecine légale et Médecine du Travail.	ROCHE.
Pathologie chirurgicale	MANSUY.			
Pathologie chirurgicale	GUILLET.			

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGÉ

Hygiène.	M. BENAZET.		Pharmacologie et Pharmacie	M. CIER André.
Histologie.	M. DUMONT Louis.		Chimie organique	
Physique et Biologie.	M. MORET.		et Toxicologie.	M. PERROT Louis.

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. SEDALLIAN ; Assesseurs : MM. JOSSERAND, COUDERT et BERTOYE

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

En modeste hommage pour tout ce
que je leur dois. Bien trop faible
sera toujours, le témoignage de mon
amour filial.

A MES FRERES

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

Ma réussite, je la leur dois aussi.
L'affection qu'ils me témoignent n'a
d'égale que mon désir de leur être
toujours reconnaissant.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS DE JEUNESSE

AUX DOCTEURS ROUFFI

CERVONI

DIVINE

Puissent les ans ne pas effacer une
amitié si précieuse.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN

Professeur de clinique médicale

Il nous a fait le grand honneur de nous confier ce sujet de thèse.

Au cours d'un semestre d'Externat passé dans sa Clinique, il nous a prodigué un enseignement riche et pratique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueux dévouement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR JOSSERAND

*Professeur agrégé de Pathologie générale
et expérimentale*

Son contact a été pour nous une leçon de bon sens et de modestie. Il nous a communiqué cette « conscience médicale » qui le faisait s'intéresser à tous les malades, même à ceux en apparence dénués d'intérêt, comme les vieillards qu'on oublie un peu quelques fois... « Il n'y a pas de malade qui soit banal », nous disait-il encore.

Il nous a frappé par sa culture générale, sa prudence et son bon sens clinique.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE DOCTEUR COUDERT

Professeur agrégé de Parasitologie

Il nous a fait le grand honneur d'accepter d'être parmi nos juges. Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR BERTOYE

Professeur agrégé de Bactériologie

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir associé à ses recherches scientifiques, et de nous avoir fait l'honneur de nous confier certaines de ses grandes idées. Il nous a fait regretter de ne nous être pas orienté vers la Bactériologie.

Nous le remercions des précieux conseils qu'il nous a prodigués, et du bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUPERT-RAVAULT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNET

MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRUN

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLEMINET

MONSIEUR LE PROFESSEUR POLOSSON

MONSIEUR LE PROFESSEUR WERTHEIMER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOSSERAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX MILITAIRES

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

LES DOCTEURS DUBOIS, LARBRE ET LATREILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR COURTIEU

*du Laboratoire de Microbiologie
de l'Institut Pasteur de Lyon*

Il a éveillé en nous un vif intérêt pour l'expérimentation bactériologique. Précis et méthodique il n'avance rien qui ne soit démontré irréfutablement.

Il a fait preuve à notre égard d'une grande bienveillance. Nous lui sommes reconnaissant de ne nous avoir ménagé ni ses conseils ni son temps.

Nous tenons à remercier le personnel du Laboratoire de Microbiologie de l'Institut Pasteur de Lyon, qui a permis notre expérimentation, et en particulier, Mademoiselle LONGERAY.

INTRODUCTION

Que de progrès accomplis dans la prophylaxie de la Diphtérie depuis BRETONNEAU et TROUSSEAU !

En effet les découvertes de la sérothérapie en 1894 par ROUX et MARTIN, et de l'anatoxine en 1924 par RAMON, ont permis une diminution notable de la mortalité de la maladie, qui est passée de 50 % autrefois à des taux voisins de 9 à 12 % actuellement [1]. Chez les vaccinés cette mortalité est encore plus réduite : elle est pratiquement nulle (A. BERTOYE) [54].

Cependant le traitement des porteurs de germes pré-occupe toujours et à juste titre le médecin aussi bien en pratique hospitalière qu'en clientèle.

Le portage est de durée variable, parfois transitoire (3 à 4 semaines), mais il peut se prolonger des mois et même dépasser une année. On en devine aisément les inconvénients et les risques.

Les porteurs étant la source principale de la contagion diphtérique, c'est leur désinfection qui permettra une diminution de fréquence de la maladie.

Nous rapportons dans ce travail 43 observations de porteurs de germes diphtériques traités à l'Erythromycine, dans la Clinique des maladies infectieuses du Professeur SÉDALLIAN.

Une hypothèse est soulevée sur le mécanisme d'action de l'érythromycine, avec à l'appui, une expérimentation *in vitro*.

Nous rapportons enfin la constatation de modifications morphologiques et tinctoriales que présente le bacille de LOEFFLER sous l'effet de l'érythromycine.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DE LA LUTTE CONTRE LES PORTEURS DE GERMES

De tout temps, le problème de la désinfection des porteurs de germes a suscité de nombreux travaux.

Nous allons essayer de passer rapidement en revue toutes les thérapeutiques préconisées et de les juger d'après les succès obtenus.

Il faut citer pour mémoire : l'emploi de l'alun en poudre, du tannin, des solutions astringentes telles que l'eau de chaux, traitements mis en œuvre par TROUSSEAU.

Les boissons acidulées, les gargarismes au No⁵ Ag, les badigeonnages au bleu de méthylène ont été pratiqués sans donner de résultats appréciables, pas plus que l'argyrol en solution à 20 % et en instillation, le lusoforme, le menthol, l'acide phénique au 1/25 en gargarismes, la solution au 1/4 du formol du commerce à 4 % [21].

Avec les instillations arsenicales, LEREBoullet et Gournay obtiennent des résultats chez le nourrisson, mais un grand nombre d'échecs chez l'adolescent et l'adulte [21].

L. MARTIN pulvérise du sérum antitoxique et antimicrobien chez ses porteurs [21].

DUJARDIN-BAUMETZ [34] et DULISCOUET [5], reprenant les travaux de SCHIOTZ [2], utilisent des pulvérisations de cultures de staphylocoques, traitement repris en 1947 par LESBRE et MERLE [7].

LEGROS met en pratique les aérosols médicamenteux préconisés par DAUTREBANDE.

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et RENDU font des inhalations d'air chaud [21].

L. FABRE, se basant sur le fait que le méat moyen est un repère très fréquent du bacille diphtérique, injecte une solution antiseptique et vasoconstrictive [9].

LISBONNE et ses collaborateurs [55] d'une part, SCHAUCH S. [56] d'autre part, préconisent l'emploi du Sunoxol (sulfate neutre d'oxiquinoléine) en pulvérisations, traitement repris récemment par NÉGRE [57] avec le 5-7-dichloro-8-oxyquinoléine, lequel permet 75 à 98 % de succès suivant le nombre de cures.

VISANI fait des applications locales d'anatoxine diphtérique [10].

DOLD H. et KNAPP T. stérilisent des porteurs par des applications de miel naturel, celui-ci ayant une action inhibitrice sur le développement du bacille diphtérique [11].

La vitamine A, en modifiant le terrain, permet quelques succès (Professeur SÉDALLIAN).

BORNGEN traite des porteurs de germes par du jus de citron par voie locale et par voie entérale [58].

L'amygdalectomie est prônée en France par RENDU [12], J. PIQUET et J. DUFLLOT [13]. MOURIQUAND la conseille chez des sujets porteurs de grosses amygdales, à condition de la pratiquer loin de la maladie. Cette thérapeutique est adoptée à l'étranger par de nombreux auteurs. entre autres, WERNER, RAYMON, PLATE, WOELK, WALSER, LEBELLE, GERLING, PLACE, BERGER.

Puis, c'est l'ère des antibactériens au premier rang desquels il faut citer la THYROTROICINE. BELLINI G. [17] obtient sur 32 porteurs de germes 28 succès à l'aide de pulvérisations et de pastille. LAMANNA, BARSÌ et PASQUINELLI [18] obtiennent 64 % de succès. G. RICCI et D'AGOSTINO [19] appliquent la thyrotricine localement et stérilisent 70 sujets dont 50 porteurs convalescents et 20

porteurs sains ; chez la plupart, le résultat est obtenu en 5 jours, chez un petit nombre en 10 jours et chez un seul en 15 jours. Citons aussi les travaux de SCHOENBACH B. [15] et ses collaborateurs et de POLISTRINA [16]. En France TURPIN [14] et ses collaborateurs traitent 32 porteurs de germes et obtiennent 29 succès.

Les agents physiques ont aussi leurs défenseurs, en ROBERT [22], DODOSHINAN [23] et HERVÉ, qui emploient les RAYONS-ULTRAVIOLETS, en BYCHAMSKY, FRAENKEL et EISENBERG [20], qui leur préfèrent les RAYONS X, en DUCOING qui inspire une thèse sur l'effet de ces derniers [21].

La venue des antibiotiques fait naître de nouveaux espoirs.

La PENICILLINE surtout après la découverte de FLEMING, est préconisée à l'étranger par S. KAREKITZ [24] qui obtient 75 % de succès. SCHNEIDER R. [39] obtient 11 succès sur 26 porteurs. L. WEINSTEIN [27] stérilise 13 porteurs en un laps de temps allant de 2 à 30 jours. TITOVA [26] associe la pénicilline à un mélange de peracétine en application locale et obtient 75 % de succès. LAMANNA [18] et ses collaborateurs relatent 50 % de succès.

Il faut citer également les auteurs suivants : PAVANG [28], SCHEN J.-T.-H., VORLOENDER K.-O. [30] et KERP H. CHOREMIS K., NERTORIDAN M. [31], SHKAFOVA K.-L. [32], HEWITT [33], ERCOLI [34] et ses collaborateurs. MAINOLI S. [35] enfin obtient des pourcentages variant entre 50 et 90 % de succès.

En France, LEGROS [36], ROQUES [37], J.-P. DELS-TOUCHE [38], rendent compte de brillants succès qu'ils ont obtenus par la pénicilline.

La STREPTOMYCINE connaît moins de faveurs, les auteurs constatant la rapidité avec laquelle le bacille de Loeffler devient résistant. LAMANNA [18] et ses collaborateurs obtiennent cependant 63 % de succès, SCHNEIDER [25], 9 succès sur 15 porteurs de germes.

L'AUREOMYCINE est préconisée par S. KARELITZ [24] qui stérilise 11 porteurs sur 11, mais 6 d'entre eux n'ont eu qu'un contrôle négatif.

Avec la CHLOROMYCETINE, LAMANNA [18] obtient 85 % de succès, BONOMI 90 % [76].

Avec la TERRAMYCINE, S. KARELITZ [40] stérilise 6 porteurs en un temps variant entre 1 et 6 jours. Tout récemment, BOQUIEM Y. et TRICHEREAU R. [72] rapportent des résultats cliniques et expérimentaux obtenus avec ce produit, d'une supériorité indiscutable par rapport aux autres antibiotiques.

Enfin JACOBSON L.-M. rapporte des succès avec l'ERYTHRINE [59].

Toutes ces thérapeutiques ont été à l'époque expérimentées dans le service du Professeur SÉDALLIAN. Une étude des observations des porteurs de germes des années 1951 et 1952 nous permet de juger de la valeur de certaines d'entre elles :

Ainsi, par la thyrotricine 2 succès sont notés sur 7 porteurs, par la terramycine 1 sur 4, l'auréomycine stérilise en badigeonnage 16 porteurs sur 22, la vitamine A, 4 sur 11, la radiothérapie 1 sur 4.

La variété de ces thérapeutiques est bien la preuve de leur relative efficacité.

C'est ce qui a fait dire à notre Maître :

« Le traitement des porteurs de germes est bien décevant et tout traitement compte autant de déboires que de succès. »

CHAPITRE II

L'ERYTHROMYCINE

L'Erythromycine fut mentionnée pour la première fois en 1952. Identifiée par WAKSMANN, elle fut isolée par les Laboratoires Lilly et Abbott à partir du *Streptomyces erythreus* en provenance des Phillipines [49].

Sa nature chimique est inconnue, son poids moléculaire de 750 ; la complexité de sa molécule explique qu'on n'ait pu la synthétiser.

C'est MAC-GUIRE et ses collaborateurs [41] qui les premiers ont précisé le spectre d'activité *in vitro*. Ce spectre qui est voisin de celui de la pénicilline, comprend les cocci Gram +, en particulier le pneumocoque et le staphylocoque, d'autres germes tels que le gonocoque, les clostridias, certaines souches de Brucellas, le bacille de Bordet-Gengou, les gros virus et le bacille de Loeffler.

Voici la sensibilité *in vitro* du bacille de Loeffler vis-à-vis de l'érythromycine rapportée par H. HAIGHT et FINLAND [43]. puis par FABRE [44].

Nombre de souches étudiées	Taux d'érythromycine inhibant toute culture en γ /cc.					
	3,1	1,6	8	4	2	
14	1	4	4	4	1	(souches)

(H. HAIGHT et M. FINLAND)

Nombre de souches étudiées	Taux d'érythromycine inhibant toute culture en γ /cc.	
	pour toutes les souches	pour les 2/3 des souches
12	$0,39 < t < 3,12$	1,56

(J. FABRE)

Par contre, l'érythromycine n'atteint pas le colibacille, pas plus que la plupart des germes à tropisme intestinal.

Cette large *bande d'activité* n'est heureusement pas contre-balancée par une toxicité. En effet le produit est d'une tolérance remarquable. Aucune intoxication sérieuse n'est signalée dans la littérature médicale à part quelques troubles digestifs à type de gastralgies, de nausées et vomissements, d'anorexie, constatés seulement aux doses supérieures à 2 grammes par jour.

La *diffusion* se fait très rapidement dans l'ensemble avec une posologie normale de 300 à 500 mmg. toutes les 6 heures, le taux sanguin moyen est de 2 γ par cc., et ce taux demeure 2 à 3 heures et même 4 heures après l'absorption. Or une concentration sanguine de 0,3 γ par cc. peut suffire pour inhiber toute bactérie sensible à l'érythromycine.

Cet antibiotique assez fortement basique voit son activité diminuer par le contact avec le suc gastrique. D'où la nécessité d'englober le médicament sous formes de dragées glutinisées et de le prescrire à jeun et entre les repas.

L'*élimination* se fait par toutes les humeurs. Dans les fécès, à un taux de 320 à 640 γ par cc. Ceci explique que les bacilles Gram + disparaissant alors que les bacilles Gram — persistent, l'asepsie intestinale n'est pas complètement réalisée ; de là le grand avantage du produit : ne pas provoquer de moniliases si fréquentes avec les autres antibiotiques buccaux.

Le *mode d'action* de l'érythromycine est très discuté : il serait bactéricide et bactériostatique suivant le degré de concentration et la sensibilité du germe.

La *posologie* moyenne est :

— chez l'adulte de 20 à 30 mmg./kg. de poids et par jour (ceci correspond pour un homme de 70 kg. à 1 gr. 40 à 2 gr. 10 par jour).

--- chez l'enfant de 6 à 8 mmg./kg. de poids et par jour.

La dose est en général prescrite par fractions toutes les 6 heures. Cependant HAIGHT et FINLAND [46 et 50] considérant que le taux sanguin à la 6^e heure est faible, conseillent une prescription toutes les 3 à 4 heures. Enfin il existerait une posologie veineuse : la dose moyenne serait de 250 mmg., dissoute dans une solution tampon et administrée toutes les 6 heures [51].

Note : pour la rédaction de ce chapitre, nous nous sommes inspiré de l'article de Mathieu de Fossey, paru dans la « Presse Médicale » du 13 mai 1953 et intitulé : « Un nouvel antibiotique : « l'Erythromycine ».

CHAPITRE III

APPLICATIONS CLINIQUES DE L'ERYTHROMYCINE CHEZ LES PORTEURS DE GERMES DIPHTERIQUES

I. - OBSERVATIONS RELEVÉES DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Une vue d'ensemble de la littérature médicale nous permet de relever les observations suivantes de porteurs de germes diphtériques traités à l'érythromycine.

Tout d'abord H. HAIGHT et T. FINLAND [43] signalent la guérison de 3 porteurs de germes, guérison survenue en 6 jours avec une dose moyenne de 100 mg. toutes les 6 heures.

G. RICCI, L. RAVAZZONNI et A. UGOLINI. [19] traitent 24 porteurs de germes diphtériques dont 23 sont stérilisés en 2 jours, 1 en 3 jours, parmi eux, 17 sont convalescents et sont traités pendant 6 jours ; 7 sont porteurs sains et reçoivent en même temps de l'anatoxine. La posologie est de 600 mmg. en 3 prises de 200 mmg. toutes les 6 heures.

MARTIN-WILLIAMS et J. NICHOLS traitent 7 porteurs et en guérissent 3 [51].

S. MAINOLI [35] traite 15 porteurs parmi lesquels 10 convalescents et 5 porteurs sains. Tous avaient eu auparavant un traitement à la pénicilline par voie entérale et en aérosols, et avaient gardé du bacille diphtérique. Dans ce cas la posologie est :

— chez l'enfant de 6 à mmg./kg. de poids toutes les 6 heures.

— chez l'adulte de 400 mmg. toutes les 6 heures.

Le traitement dure 3 jours avec des contrôles les 3^e et 10^e jours. 14 d'entre eux ont des contrôles négatifs les

3^e et 10^e jours, 1 seul a un prélèvement négatif le 3^e jour et redevient positif le 10^e jour (l'auteur signale à ce sujet la possibilité de réinfection, le malade étant en clinique dans un milieu de porteurs), mais une deuxième cure de 5 jours à raison de 10 mmg./kg. de poids toutes les 6 heures stérilise définitivement le malade.

J. BLUTE rapporte un cas de stérilisation de porteurs de germes traité à l'érythromycine à la dose de 600 mmg./jour pendant 6 jours [53].

II. - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous nous proposons de présenter 43 observations de porteurs de germes diphtériques traités à l'érythromycine.

Ces porteurs comprennent :

16 porteurs malades.

6 porteurs convalescents

21 porteurs sains.

Par « porteurs malades », nous entendons des sujets atteints de diphtérie pharyngée bénigne ou maligne, qui à l'entrée dans le service, ont reçu d'emblée : de l'érythromycine associée au sérum antitétanique, à l'anatoxine et aux médications symptomatiques nécessitées par leur état.

En rapportant ces observations de « porteurs malades », il n'est pas du tout dans notre intention de présenter un traitement nouveau de la maladie diphtérique, mais seulement un traitement du portage.

Les « porteurs convalescents » sont des sujets qui, après une maladie typique ou atypique, gardent du bacille de Loeffler dans la gorge.

Les « porteurs sains » sont des sujets dont la seule manifestation de la maladie, est d'héberger dans leur gorge du bacille de Loeffler.

Porteurs malades.

OBS. 1 : G... *Jeanine*, 21 ans. 11.993.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN, pour angine diphthérique probable. Elle n'a jamais été vaccinée contre la diphthérie. L'interrogatoire révèle un contage de voisinage.

A l'entrée le 24-3-54, la t° est à 38°5 ; l'examen ne montre qu'une angine à fausses membranes sans autre signe de diphthérie ; le prélèvement montre la présence de bacille de Loeffler et de nombreux cocci.

La malade reçoit : 80.000 unités de sérum en 2 jours et 2 gr. d'érythromycine/j., pendant 5 jours.

3 prélèvements après traitement à 2 jours d'intervalle montrent l'absence de bacille de Loeffler et la présence de cocci.

La malade sort guérie le 7-5-54.

OBS. 2 : G... *Andrée*, 14 ans. 12.185.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN, pour angine avec présence de bacille de Loeffler au prélèvement de gorge. L'interrogatoire nous apprend qu'un neveu de 3 mois, une nièce de 18 mois, et la mère sont atteints de diphthérie.

A l'entrée le 8-6-54, la t° est à 37° ; l'examen ne montre qu'une angine à fausses membranes sans autre signe de diphthérie ; le prélèvement est positif.

La malade reçoit : 25.000 u. de sérum le premier jour et 1 gr./j. d'érythromycine/j. pendant 2 jours.

3 prélèvements après traitement à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

La malade sort guérie le 24-6-54.

OBS. 3 : S... *Jean*, 20 ans. 11.879.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN, pour angine diphthérique remontant à 5 jours avec prélèvement de gorge positif.

A l'entrée, le 13-2-54, la t° est 38°5 ; l'examen ne montre qu'une angine à fausses membranes sans aucun signe de diphthérie : le prélèvement est positif.

Le malade reçoit : 20.000 u. de sérum le premier jour et 1 gr. 60 d'érythromycine pendant 4 jours.

Les prélèvements de gorge pratiqués le deuxième jour du traitement, les deuxième et quatrième jours après traitement montrent la présence de staphylocoques.

Le malade sort guéri le 18-2-54.

OBS. 4 : *R... Jean-Claude*, 4 ans 1/2. 13.436.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique. A reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1952 avec un rappel en 1953. L'interrogatoire des parents nous apprend que l'enfant a depuis 8 jours une t° à 38° et une angine.

A l'entrée le 15-10-54, l'enfant est pâle, très abattu ; il présente un cou proconsulaire, une angine à fausses membranes et un coryza ; on note la présence dans les urines d'albumine et un taux d'urée sanguine à 2 gr./litre.

L'enfant reçoit 100.000 u. de sérum en 2 jours et 0 gr. 50 d'érythromycine/j. mis à part une série de médications symptomatiques.

Au troisième jour l'état de l'enfant s'est considérablement aggravé ; le prélèvement est négatif.

Décès le soir.

OBS. 5 : *R... G...*, 24 ans. 12.186.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique avec présence de bacille de Loeffler au prélèvement de gorge. L'interrogatoire nous apprend qu'un fils et deux filles sont hospitalisés dans le service pour diphtérie.

A l'entrée le 8-6-54, la t° est à 37°9 ; l'examen montre une angine à fausses membranes ; le prélèvement de gorge est positif.

La malade reçoit 60.000 u. de sérum et 1 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements à 3 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

La malade sort guérie le 20-6-54.

OBS. 6 : *C... Louis*, 27 ans. 11.905.

Alors qu'il conduisait son enfant atteint de diphtérie dans le service du Pr SÉDALLIAN le 21-2-54 un examen fortuit de sa gorge nous révèle une angine à fausses membranes et le prélèvement montre la présence de Loeffler.

Il reçoit alors 60.000 u. de sérum en 2 jours et 2 gr. d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements à 3 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

Le malade sort guéri le 7-3-54.

OBS. 7 : *P... Marie-Thérèse*, 4 ans. 11.765.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN pour laryngite. A reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1952 avec un rappel en 1953.

A l'entrée le 17-1-54, l'enfant est pâle, abattue, les yeux sont cernés ; elle présente une dyspnée avec tirage ; la voix est éteinte, la toux est rauque ; l'examen montre une angine à fausses membranes ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 60.000 u. de sérum en 2 jours, 1 million de pénicilline/j. pendant 12 jours et en même temps 0 gr. 50 d'érythromycine par jour pendant 7 jours.

3 prélèvements de gorge à 3 jours d'intervalle après traitement montrent l'absence de Loeffler et la présence de staphylocoques.

L'enfant sort guérie le 5-2-54.

OBS. 8 : *B... Janine*, 8 ans. 12.193.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique.

A l'entrée le 1-6-54, la t° est à 38° ; l'examen montre une angine à fausses membranes ; le prélèvement de gorge est positif.

L'enfant reçoit 30.000 u. de sérum le premier jour et 1 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

Les prélèvements pratiqués le troisième jour du traitement et les troisième, sixième et neuvième jours après traitement montrent la présence de pneumocoques.

L'enfant sort guérie le 14-6-54.

OBS. 9 : *C... Monique*, 18 mois. 11.272.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique avec présence de bacille de Loeffler dans la gorge.

A l'entrée le 3-6-54, la t° est à 38° ; l'examen ne montre qu'une angine à fausses membranes sans autre signe de diphtérie ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 20.000 u. de sérum le premier jour et 0 gr. 30 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements pratiqués après traitement à 3 jours d'intervalle montrent la présence de staphylocoques.

L'enfant sort guérie le 17-6-53.

OBS. 10 : *M... Renée*, 35 ans. 12.286.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique avec prélèvement de gorge positif.

A l'entrée le 23-7-54, la t° est à 38° ; l'examen ne montre qu'une angine à fausses membranes sans autre signe de diphtérie.

La malade reçoit 60.000 u. de sérum et 1 gr. 60 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

Un prélèvement en fin de traitement montre du diplocoque ; 2 jours après du bacille de Loeffler. On reprend alors l'érythromycine à raison de 1 gr. 60 d/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements après traitement pratiqués en 10 jours d'intervalle sont négatifs.

La malade sort guérie le 7-8-54.

OBS. 11 : *R... Alain*, 2 ans. 12.232.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique.

A l'entrée le 26-6-54, la t° est à 37° ; l'examen montre de volumineuses fausses membranes sans autre signe de diphtérie ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 50.000 u. de sérum en 2 jours et 0 gr. 40 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements après traitement à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

L'enfant sort guéri le 10-7-54.

OBS. 12 : *M... Christian*, 7 ans. 13.437.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique avec prélèvement de gorge positif. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T.

A l'entrée le 15-10-54, la t° est à 38°5 ; l'examen ne montre qu'une angine à fausses membranes ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 100.000 u. de sérum en 3 jours ; 2 cc. d'anatoxine le deuxième jour et 0 gr. 80 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

Les prélèvements pratiqués le deuxième jour du traitement, les troisième, sixième et neuvième jours après traitement et enfin le jour de la sortie de l'enfant montrent du staphylocoque.

L'enfant sort guéri le 7-11-54.

OBS. 13 : T... *Josette*, 20 ans. 13.552.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN pour diphtérie. A reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1944 et un rappel en 1945.

A l'entrée le 23-10-53, la t° est à 38°5 ; l'examen montre une angine à fausses membranes ; le prélèvement est positif.

La malade reçoit 60.000 u. de sérum en 2 jours ; 1 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

Le prélèvement au deuxième pour du traitement et les 3 prélèvements pratiqués à 3 jours d'intervalle après traitement montrent du pneumocoque.

La malade sort guérie le 13-11-54.

OBS. 14 : B... *Marius*, 60 ans. 13.435.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN pour diphtérie avec présence de bacille de Loeffler au prélèvement de gorge.

A l'entrée le 12-10-54, la t° est à 38°5 ; l'examen montre une certaine adynamie avec pâleur, une angine à fausses membranes ; le prélèvement est positif.

Le malade reçoit 180.000 u. de sérum en 2 jours, des médications symptomatiques et 2 gr. d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

Les prélèvements pratiqués en fin de traitement et après traitement sont négatifs.

Le malade sort guéri le 25-11-54.

OBS. 15 : R... *Guy*, 5 ans. 13.456.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique avec présence de bacille de Loeffler au prélèvement de gorge. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1952 avec un rappel en 1953.

A l'entrée le 26-10-54, la t° est à 38°5 ; l'examen ne montre qu'une angine érythémateuse ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 15.000 u. de sérum le premier jour et 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements pratiqués après traitement à 3 jours d'intervalle montrent du staphylocoque.

L'enfant sort guéri le 20-11-54.

OBS. 16 : C... *Renée*, 25 ans. 13.472.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN pour diphtérie. A été vaccinée dans l'enfance contre la diphtérie.

A l'entrée le 3-11-54, la t° est à 38°5 ; l'examen montre un cou proconsulaire et une angine à fausses membranes ; le prélèvement est positif.

La malade reçoit 150.000 u. de sérum en 2 jours ; 1 gr. 80 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements à 3 jours d'intervalle après traitement montrent du staphylocoque et du streptocoque.

La malade sort guérie le 20-11-54.

Porteurs convalescents.

OBS. 17 : M... *Danielle*, 6 ans. 11.558.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique avec présence de bacille de Loeffler au prélèvement de gorge.

A l'entrée le 30-9-53, la t° est à 39°5 ; l'enfant est très abattue, l'examen montre une angine à fausses membranes sans autre signe de diphtérie ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 40.000 u. de sérum en 2 jours. Au quatrième jour l'enfant est apyrétique, la gorge détergée mais le prélèvement quotidien montre jusqu'au dixième jour la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit alors 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

En cours et en fin de traitement, les prélèvements montrent du staphylocoque. On poursuit l'érythromycine pendant 4 jours, les prélèvements montrent toujours du staphylocoque.

Le 26-10-54 l'enfant fait une rougeole.

Elle sort enfin le 10-11-54 guérie, mais le prélèvement montre toujours du staphylocoque.

OBS. 18 : A... Nicole, 9 ans. 11-325.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN comme porteur de germes, le prélèvement ayant été fait à l'occasion d'un départ en vacances.

A l'entrée le 25-6-53, la t° est à 38° ; l'examen de la gorge montre une angine érythémateuse avec léger exsudat pultacé ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 20.000 u. de sérum. Au dixième jour, alors que l'enfant est apyrétique et la gorge saine depuis 6 jours, le prélèvement est toujours positif. L'enfant reçoit alors 0 gr. 60 d'érythromycine/j. pendant 6 jours.

3 prélèvements à 3 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

L'enfant sort guérie le 18-7-53.

OBS. 19 : F... Michel, 9 ans. 12.177.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique.

A l'entrée le 26-6-54, la t° est à 37°5 ; la gorge est saine mais le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 0 gr. 80 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements à 3 jours d'intervalle montrent la présence de staphylocoques.

L'enfant sort guéri le 8-7-54.

OBS. 20 : C... Bernard, 5 ans. 11.960.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN, pour rougeole et laryngite striduleuse.

A l'entrée le 5-3-54, la t° est à 38° ; l'enfant est dyspnéique et légèrement cyanosé, il présente du tirage, et sa voix est rauque.

Il reçoit alors 500.000 u. de pénicilline pendant 6 jours, de l'oxygène sous tente, et diverses médications symptomatiques.

Le 5 au soir, l'enfant va mieux, mais un prélèvement de gorge montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 40.000 u. de sérum en 2 jours.

La persistance du bacille de Loeffler au prélèvement de

gorge conduit à prescrire 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

3 prélèvements pratiqués à 3 jours d'intervalle après traitement montrent l'absence de bacille de Loeffler mais la présence de staphylocoques.

L'enfant sort guéri le 28-3-54.

Obs 21 : *C... Danielle*, 6 ans 1/2. 12.271.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN, comme porteur de germes.

L'interrogatoire nous apprend que l'enfant a été vaccinée contre la diphtérie en 1949 avec un rappel en 1950, et qu'elle a présenté en juin 1954 une angine diphtérique traitée à l'hôpital d'Annecy par 65.000 u. de sérum, 2 cc. d'anatoxine et 3 millions 1/2 d'unités de pénicilline en 5 jours.

A l'entrée le 18-7-54, l'examen ne montre aucun signe de diphtérie. Le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit alors 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours du 20 au 25-7-54. Le 26 le prélèvement est négatif ; le 28, il montre du staphylocoque ; le 3-8 et le 7-8-54 le prélèvement montre à nouveau du bacille de Loeffler. L'enfant reçoit à nouveau 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours.

Les prélèvements du 12 et du 14 montrent du staphylocoque ; le 18-8 nouveau prélèvement positif. On essaye alors la pénicilline à la dose d'un million d'u./j. pendant 5 jours du 19 au 24-8-54.

Les prélèvements du 12 et du 14 montrent du staphylocoque ; ceux du 26 et du 28 du bacille de Loeffler. On fait une troisième cure d'érythromycine à la dose de 1 gr./j. pendant 10 j. du 28-8 au 6-9-54.

4 prélèvements pratiqués les 6, 8, 10, 15 sont négatifs. L'enfant sort enfin guérie le 15-9-54.

Obs. 22 : *C... Claude*, 10 ans. 11.904.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN pour angine diphtérique avec au prélèvement de gorge du bacille de Loeffler.

A l'entrée le 22-2-54, la t° est à 38° ; l'examen ne montre aucun signe de diphtérie ; le prélèvement est positif. L'enfant

reçoit alors 0 gr. 70 d'érythromycine/j. pendant 6 jours. 3 prélèvements pratiqués à 3 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

L'enfant sort guéri le 11-8-54.

Porteurs sains.

OBS. 23 : C... *Christiane*, 4 ans. 12.284.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN comme porteur de germes. Elle a une sœur hospitalisée dans le même service pour diphtérie. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1952 avec un rappel en 1953.

A l'entrée le 23-7-54, l'examen ne montre aucun signe de diphtérie ; le prélèvement de gorge est positif. L'enfant reçoit 0 gr. 40 d'érythromycine/j. pendant 5 jours. Un prélèvement pratiqué au troisième jour du traitement montre du staphylocoque ; celui pratiqué au lendemain du traitement, du pneumocoque. 3 prélèvements pratiqués à 3 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

L'enfant sort guérie le 5-8-54.

OBS. 24 : C... *Jean-Paul*, 6 ans. 11.520.

A présenté une méningite bacillaire traitée dans le service du Pr SÉDALLIAN et il revient pour un contrôle du L.C.R. le 15-7-54.

Un prélèvement systématique pratiqué le 20-7-54 montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 1 gr. d'érythromycine/j. pendant 5 jours. Au quatrième jour du traitement le prélèvement montre du staphylocoque. 3 prélèvements pratiqués à 2 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

L'enfant sort guéri le 5-8-54.

OBS. 25 : S... *Robert*, 9 ans. 11.569.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN comme porteur de germes.

A l'entrée le 10-10-54, l'examen ne montre aucun signe

de diphtérie ; 2 prélèvements à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

L'enfant sort le 14-10-54.

Nouveau séjour le 16-10-54 pour prélèvement de gorge positif ; en effet le troisième prélèvement pratiqué dans le service est positif. L'enfant reçoit 0 gr. 90 d'érythromycine/j. pendant 10 jours. 2 prélèvements pratiqués en cours de traitement montrent du staphylocoque. 3 autres pratiqués à 2 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

L'enfant sort guéri le 26-10-54.

OBS. 26 : *M... Marie-Josée*, 4 ans. 11.766.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN comme porteur de germes. C'est à l'occasion d'une primo-infection découverte elle-même au cours d'une néphrite aiguë, qu'un prélèvement de gorge systématique montre la présence de bacille de Loeffler dans la gorge.

A l'entrée le 15-1-54, l'examen ne montre pas de signe de diphtérie ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 8 jours. Les prélèvements pratiqués à 2 jours d'intervalle après traitement montrent la présence de pneumocoques et de staphylocoques. Le 30-1-54, l'enfant fait une rougeole.

Elle sort enfin le 22-2-54, guérie avec un nouveau prélèvement négatif.

OBS. 27 : *B... Danielle*, 3 ans. 11.327.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN comme porteur de germes. L'enfant avait fait un séjour dans le service le 11-7-53 pour une rougeole au cours d'une pleurésie séro-fibrineuse. Envoyée en convalescence elle est réadmise comme porteur de germes.

A l'entrée le 26-11-53, l'examen ne montre aucun signe de diphtérie ; le prélèvement est positif. L'enfant reçoit 0 gr. 40 d'érythromycine/j. pendant 7 jours. Au deuxième jour du traitement la gorge n'a plus de bacille de Loeffler mais du staphylocoque. On poursuit le traitement à l'érythromycine pendant 9 jours, et les prélèvements montrent toujours du staphylocoque.

L'enfant sort guérie le 16-12-53.

OBS. 28 : R... *Jean-Paul*, 3 mois. 12-190.

Est admis dans le service du Pr SÉDALLIAN pour diphtérie possible. A une sœur âgée de 2 ans hospitalisée dans le service pour croup.

A l'entrée le 2-6-54, la t° est à 38° ; l'examen ne montre aucun signe de diphtérie ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 1 million d'u. de pénicilline pendant 2 jours, 10.000 u. de sérum les premier et deuxième jours, et 0 gr. 15 d'érythromycine/j. pendant 5 jours. Les 3 prélèvements pratiqués à 2 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

L'enfant sort guéri le 20-6-54.

OBS. 29 : A... *Marie-Claude*, 9 ans. 11.488.

A présenté une méningite bacillaire traitée dans le service du Pr SÉDALLIAN, et elle revient pour un contrôle du L.C.R. le 6-7-54.

Un prélèvement pratiqué le 20-7-54 montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 1 gr. 20 d'érythromycine/j. pendant 5 jours. Le prélèvement en fin de traitement montre du diplocoque. Les 3 autres prélèvements pratiqués à 2 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

L'enfant sort guérie le 30-7-54.

OBS. 30 : V... *René*, 6 ans. 11.222.

A présenté une méningite bacillaire traitée dans le service du Pr SÉDALLIAN et revient pour un contrôle du L.C.R. le 15-7-54.

Un prélèvement systématique pratiqué le 20-7-54 montre du bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 1 gr. d'érythromycine/j. pendant 5 jours. Au quatrième jour du traitement le prélèvement montre la présence de staphylocoque. 3 prélèvements après traitement à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

L'enfant sort le 5-8-54.

OBS. 31 : G... *Solange*, 6 ans. 12.187.

Est admise dans le service du Pr SÉDALLIAN comme porteur de germes. Le frère et la sœur sont également hospitalisés dans le service pour diphtérie.

A l'entrée le 8-6-54, l'examen ne montre aucun signe de diphtérie ; le prélèvement est positif.

L'enfant reçoit 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours. 3 prélèvements après traitement à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

L'enfant sort guérie le 24-7-54.

OBS. 32 : *C... Roger*, 25 ans.

Alors qu'il accompagnait sa femme admise dans le service pour diphtérie, un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Loeffler, le 5 et le 8-11-54. Pour des raisons particulières il n'est pas hospitalisé. Le malade reçoit quand même à dater du 8-11-54, 1 gr. 60/j. d'érythromycine pendant 5 jours.

Les prélèvements pratiqués pendant 6 jours à dater du deuxième jour du traitement montrent l'absence de bacille de Loeffler et la présence d'une flore microbienne variée (staphylocoque, streptocoque).

OBS. 33 : *G... Michel*, 12 ans. 2.317.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1947 avec rappel en 1948.

A l'entrée le 5-4-54, le prélèvement de gorge est négatif. Le 11-8-54, un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 0 gr. 20 d'érythromycine le premier jour, 0 gr. 50 les jours suivants, et du complexe vitaminé B.

3 prélèvements à 2 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

OBS. 34 : *B... René*, 9 ans. 2.286.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1948 avec rappel en 1950.

A l'entrée le prélèvement de gorge est négatif le 13-2-54. Le 23-9-54 un prélèvement de gorge systématique montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 0 gr. 20 d'érythromycine le premier jour, 0 gr. 5 les 4 jours suivants, et du complexe vitaminé B.

3 prélèvements à 2 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

OBS. 35 : D... *Henri*, 6 ans. 2.275.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1949 avec rappel en 1952.

A l'entrée le 2-2-54, le prélèvement de gorge est négatif. Le 11-8-54, un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 0 gr. 20 d'érythromycine le premier jour, 0 gr. 50 les 4 jours suivants, et du complexe vitaminé B.

3 prélèvements de gorge à 2 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

OBS. 36 : L... *Gérard*, 8 ans 1/2. 3.019.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse.

A l'entrée le 5-4-54, le prélèvement de gorge est négatif. Le 30-9-54 un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 5 jours. Les prélèvements quotidiens pratiqués à partir du deuxième jours du traitement montrent l'absence de Loeffler mais la présence de streptocoque viridans et de staphylocoque doré.

OBS. 37 : P... *Pascal*, 9 ans. 2.154.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1947 avec rappel en 1949.

A l'entrée le 28-5-54, le prélèvement de gorge est négatif. Le 28-9-54, un prélèvement de gorge systématique montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 0 gr. 50 d'érythromycine/j. pendant 4 jours. Les prélèvements quotidiens pratiqués à partir du deuxième jour du traitement montrent l'absence de bacille de Loeffler mais la présence de staphylocoque et de streptocoque viridans.

OBS. 38 : P... *Patrice*, 8 ans. 3.041.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour kérato-conjonctivite-phlycénulaire.

A l'entrée le 7-5-54, le prélèvement de gorge est négatif. Le 24-9-54, un prélèvement de gorge systématique montre la présence de bacille de Lœffler. L'enfant reçoit 0 gr. 20 d'érythromycine le premier jour et 0 gr. 50 les jours suivants, et du complexe vitaminé B.

3 prélèvements à 2 jours d'intervalle après traitement sont négatifs.

OBS. 39 : A... *Claude*, 5 ans. 2.094.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse.

A l'entrée le 14-3-53, le prélèvement de gorge est négatif. Le 13-9-53, un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Lœffler. Le bacille est retrouvé dans tous les prélèvements pratiqués jusqu'au 9-10-53. Une vaccination est commencée le 10-9-53. Devant la persistance du bacille de Lœffler dans la gorge l'enfant est mis à l'érythromycine. Il reçoit 0 gr. 50 j. pendant 5 jours. 3 prélèvements à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

OBS. 40 : S... *Guy*, 4 ans. 2.131.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour adénopathies traché-bronchiques tuberculeuses. L'enfant n'a jamais été vacciné contre la diphtérie.

A l'entrée le 24-9-53, le prélèvement est négatif. Le 13-9-53, un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Lœffler. Le 15-9-53, la vaccination antidiphtérique est commencée. Les prélèvements demeurent positifs jusqu'au 28-9-53. L'enfant reçoit alors 0 gr. 40 d'érythromycine j. pendant 4 jours. 3 prélèvements pratiqués à 3 jours d'intervalle sont négatifs.

OBS. 41 : D... *Bernatd*, 4 ans 1/2. 3.001.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1951 avec rappel en 1952.

A l'entrée le 10-3-53, le prélèvement est négatif. Le 28-7-54 un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Lœffler. L'enfant reçoit 0 gr. 40 d'érythromycine j. pendant 4 jours et du complexe vitaminé B.

3 prélèvements à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

OBS. 42 : *M... Maurice*, 7 ans. 2.130.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse. L'enfant a reçu le vaccin T.A.B.D.T. en 1948 avec rappel en 1951.

A l'entrée le 28-4-53, le prélèvement est négatif. Le 10-4-53, un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 0 gr. 20 d'érythromycine le premier jour et 0 gr. 40 les 5 jours suivants. 3 prélèvements à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

OBS. 43 : *A... Michel*, 7 ans 1/2. 2.367.

Est admis dans le service du Dr BERTOYE pour primo-infection tuberculeuse.

A l'entrée le 4-6-54, le prélèvement de gorge est négatif. Le 15-7-54, un prélèvement systématique montre la présence de bacille de Loeffler. L'enfant reçoit 0 gr. 20 d'érythromycine le premier jour, 0 gr. 40 les jours suivants. 3 prélèvements de gorge à 2 jours d'intervalle sont négatifs. Le 9-8-54 nouveau prélèvement de gorge positif. L'enfant reçoit 0 gr. 20 d'érythromycine le premier jour et 0 gr. 40 les 5 jours suivants. 3 prélèvements de gorge à 2 jours d'intervalle sont négatifs.

III. - DISCUSSION ET BILAN DES OBSERVATIONS

Quelques points méritent d'être précisés, au sujet : du prélèvement, du diagnostic bactériologique, du traitement et des résultats.

LE PRÉLÈVEMENT.

— son siège : nous nous contentons d'un prélèvement de gorge. De nombreux auteurs préfèrent un double prélèvement : nasal et pharyngé. Nous l'avons pratiqué dans un certain nombre de cas, mais cette précaution ne s'est pas avérée nécessaire.

— le nombre : en cours de traitement ce prélèvement peut être quotidien. Il permet ainsi de suivre de près le devenir des germes de la gorge, et par conséquent de déterminer le nombre de jours nécessaire à la stérilisation. Ce prélèvement l'a été dans un grand nombre de cas, et nous a montré que le bacille de Loeffler disparaissait en un laps de temps variant entre 1 et 3 jours.

— *après traitement tous nos porteurs ont eu au moins 3 prélèvements de gorge négatifs pratiqués à 2 jours d'intervalle.*

— tous les prélèvements sontensemencés sur des tubes de sérum coagulé. Les tubesensemencés sont conservés 16 à 18 heures à 37°. Il est ensuite pratiqué 2 étalements de la culture : le premier est coloré par la méthode de Gram, le second par la méthode de Gins [77].

LE DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE.

Il repose le plus fréquemment sur l'examen des 2 colorations sus-citées : le bacille de Loeffler est un bâtonnet fin, immobile, incurvé dont une au moins des extrémités est arrondie, renflée en massue ; le bacille prend le Gram, et surtout coloré par la méthode de GINS [77], il laisse apparaître des granulations polaires, au moins une à chaque extrémité, sinon plusieurs, granulations extrêmement visibles. Enfin, les bacilles se groupent tantôt 2 à 2 en V, tantôt en amas comparés à des paquets d'épingles.

Dans quelques cas douteux : il est isolé et il est procédé à la recherche des caractères biochimiques (fermentation des sucres essentiellement, diffusion d'un halo brun sur milieu de HANDLEY [73]), enfin il est innoculé au cobaye. Nous signalerons que ce dernier test n'est recherché que dans un but systématique, car il a été constaté que des bacilles de Loeffler, identifiés par les tests précédents, ne présentaient aucun pouvoir pathogène pour le cobaye. Mais dans ces cas il s'agissait toujours de porteur sain, en dehors de tout milieu épidémique.

LE TRAITEMENT.

L'administration et la posologie ont été précisées dans le deuxième chapitre.

La durée du traitement varie dans nos observations entre 4 et 7 jours. La plupart des porteurs ont eu 5 jours de traitement.

Les accidents et incidents n'ont jamais été rencontrés.

LES RÉSULTATS.

Tous nos porteurs de germes ont été stérilisés.

40 d'entre eux n'ont eu qu'une cure d'érythromycine aux doses habituelles.

3 seulement ont eu plus d'une cure ce sont les porteurs correspondant aux observations 10, 21 et 43. Mais dans tous ces cas, le porteur était stérilisé après chaque cure, mais redevenait porteur. Nous ne pouvons donc pas parler d'insuccès. Il a pu s'agir de réinfections, ces malades étant traités à l'hôpital au milieu d'autres porteurs de germes.

CHAPITRE IV

MECANISME D'ACTION DE L'ERYTHROMYCINE

I. - LA PERSISTANCE DE LA FLORE MICROBIENNE ASSOCIEE APRES STERILISATION

A la lecture des observations rapportées, on constate qu'après disparition du bacille de Loeffler, les prélèvements montrent très souvent une flore microbienne associée : staphylocoque, streptocoque, diplocoque...

Or, on sait que :

1) *Lorsqu'on arrive à stériliser un porteur de germes, on assiste en cours de traitement et après traitement à une persistance de la flore microbienne associée, et souvent même à une augmentation de la végétabilité de la flore.*

2) *Lorsqu'on utilise un agent thérapeutique puissant en vue de stériliser un porteur de germes et que cet agent par sa puissance détruit toute la flore microbienne associée, le bacille de Loeffler persiste et voit parfois sa végétabilité augmenter.*

Il serait donc logique de penser que pour stériliser un porteur de germes, il ne faille pas s'attaquer à cette flore associée ou du moins ne pas l'annihiler complètement. (Professeur agrégé BERTOYE et Docteur COURTIEU). En d'autres termes, si l'on emploie un agent anti-microbien agissant presque exclusivement sur le bacille de Loeffler et épargnant complètement ou partiellement la flore associée, on se place dans de meilleures conditions de succès.

C'est ce qui apparaît justement de l'étude de ces 4 observations :

C... Renée - Observation 16

	4/11	5/11	14/11
Lœffler	1		
Streptocoque	0,3		0,3
Streptocoque viridans			
Staphylocoque doré	1	1	
Protéus Morgani			R

C... Roger - Observation 32

	5/11	8/11	9/11	10/11	11/11	12/11	13/11	14/11
Lœffler	1	0,1						
Staphylocoque doré	0,1	1	R		0,3			0,3
Micrococus	0,03							
Klebsiella			R				R	R
Entérocoques			3	3				0,3
Streptocoque viridans			0,1	0,1				
Escherchia coli						R		
Diplocoque						0,03		
Staphylocoque blanc				0,3	1	3	0,3	
Neisseria						1		
Achromobacter					0,1		R	
Alcaligenes				3				

L... Gérard - Observation 36

	29/9	1/10	2/10	4/10	5/10	6/10	7/10	8/10	12/1
Loeffler	0,1								
Streptocoque viridans	0,1		0,1	R	R	R	R	R	0,3
Staphylocoque doré	0,1	1							
Bacillus						0,1			
Neisseria									3

P... Pascal - Observation 37

	29/9	1/10	4/10	5/10	6/10	7/10	8/10	12/10	14/1
Loeffler	0,1								
Streptocoque viridans	0,1	0,3						R	
Staphylocoque doré	0,3		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3		0,3
Bacillus							0,3		
Streptocoque hémolytique								0,1	

Légende des tableaux :

Dans la colonne de droite : le bacille de Loeffler et la flore associée.

Dans les colonnes de gauche : les chiffres indiquent la sensibilité des différents germes trouvés à chaque prélèvement, sensibilité vis-à-vis de l'érythromycine, évaluée approximativement en pouvoir bactériostatique par la méthode des disques.

R : résistant.

Les flèches verticales indiquent le début du traitement à l'érythromycine.

II. - LA CONCURRENCE MICROBIENNE ET L'ACTION DE L'ÉRYTHROMYCINE

Y a-t-il une relation entre cette persistance microbienne et la disparition du bacille de Loeffler sous l'effet de l'érythromycine ? En d'autres termes, l'érythromycine en n'aseptisant pas complètement la gorge d'un porteur, a-t-elle permis par le jeu de la concurrence microbienne, la disparition du bacille de Loeffler ? (Professeur Agrégé BERTOYE, Docteur COURTIEU).

Mais avant de discuter cette hypothèse, nous rappellerons l'histoire de l'étude des interactions du bacille de Loeffler et des micro-organismes qui lui sont associés.

On sait depuis KLEBS que le bacille diphtérique se trouve rarement à l'état pur dans les exsudats pharyngés et qu'il s'y rencontre très fréquemment associé à d'autres micro-organismes.

A la suite de STOECKLIN (1898), BEITZCHE (1901), SIMONI (1907) qui avaient signalé l'association possible du bacille de Loeffler et de la symbiose fusospirillaire, E. LEROY a eu le mérite en 1902 de montrer que dans ces cas l'angine diphtérique est atténuée et masquée par l'angine de VINCENT [60].

Par la suite de nombreux auteurs, entre autres GATÉ et PAPACOSTAS [60], CHALIER, GATÉ et GRANDMAISON [61] signalent l'antagonisme du bacille pyocyanique vis-à-vis du Loeffler ; PRINGSHEIM (1920), WEILAND (1936) [62], AUERSWALD (1938) [66] l'antagonisme du bacille méésentérique et du bacille de Loeffler ; AUERSWALD (1938) [66], l'antagonisme des bacilles subtilis et des sarcines, vis-à-vis du bacille de Loeffler (RAMON et RICHON [64] signalent

même le pouvoir destructeur du subtilis sur la toxine diphtérique) enfin la synergie du bacille de Loeffler et du proteus vulgaris dont l'association donne des angines mortelles.

Il existerait même un iso-antagonisme microbien, constaté par THIBAUT [65] en 1949 sur les corynebactéries, et enfin en 1954 TERRASSE et SOHIER [67] rapportent leur constatations sur l'activité antibiotique et probiotique de diverses corynebactéries pathogènes à l'égard du bacille de Loeffler.

Mais de toutes les associations, celles qui ont retenu le plus l'attention, sont celle du bacille de Loeffler et du streptocoque, celle du bacille de Loeffler et du staphylocoque.

L'antagonisme entre le *bacille de Loeffler et le staphylocoque* fut invoqué pour la première fois en 1909 par SCHIOTZ de Copenhague.

En 1925, GATÉ et PAPACOSTAS [60] concluent à l'indifférence du staphylocoque vis-à-vis du bacille de Loeffler, mais ces auteurs n'avaient pas soupçonné l'action directe du staphylocoque sur la végétabilité du bacille lui-même.

L'antagonisme fut remis en cause, à la suite de la découverte en 1932 de DUJARDIN-BAUMETZ d'une action empêchante d'un staphylocoque isolé chez un porteur convalescent de diphtérie, sur les bacilles prenant le Gram, le bacille de Loeffler en particulier. Cette action antibiotique DUJARDIN-BAUMETZ l'observe également avec certains streptocoques (streptocoque lactique) et le découvre aussi avec des pneumocoques [3 et 4].

En 1935 : DULISCOUET [5] retrouve non seulement l'action antibiotique des staphylocoques isolés chez des porteurs convalescents de diphtérie, mais aussi une action probiotique de certains de ces staphylocoques, la différence des actions dépendant étroitement du Ph du milieu.

C'est à la suite de ces travaux que DUJARDIN-BAUMETZ et DULISCOUET utilisent des coccis en applications locales

chez les porteurs de germes diphtériques (thèse J. CRÈZE, Paris : 1939) [6], expériences reprises en 1947 par LESBRE et MERLE [7], puis par JENNINGS et SHARP [63].

En 1938, une action indifférente du staphylocoque et du streptocoque vis-à-vis du bacille de Loeffler est constatée par AUERSWALD [66].

Enfin BERGER en 1951, retrouve l'effet probiotique et antibiotique de staphylocoques pathogènes de la cavité buccale, sur le bacille diphtérique [68].

Quant à l'association : *bacille de Loeffler-streptocoque*, c'est en 1890 que ROUX et YERSIN [74] montrent expérimentalement l'exaltation du pouvoir pathogène du bacille de Loeffler par le streptocoque et signalent la gravité des angines provoquées par l'association des 2 microbes.

En 1924, GATÉ et PAPACOSTAS [60] montrent que les produits de sécrétion du streptocoque, sans augmenter la végétabilité du bacille de Loeffler, exaltent son pouvoir pathogène (toxigène).

RAMON et DJOURICHITCH établissent expérimentalement que les filtrats de streptocoques, les streptocoques tués comme les vivants, accroissent l'activité pathogène du bacille de Loeffler.

Par la suite, L. MARTIN, SEVESTRE, MÉRY et SCHREIDER décrivent la streptodiphtérie.

En 1932, GOLDIE [70] retrouve ces faits, mais signale la possibilité d'une action antibiotique du streptocoque vis-à-vis du bacille de Loeffler.

Enfin LE CHUITON [71] et ses collaborateurs, en 1938, isolent chez un diphtérique un streptocoque possédant un pouvoir antibiotique vis-à-vis du bacille de Loeffler.

Ayant ainsi rappelé l'historique des interactions du bacille de Loeffler et de la flore microbienne qui lui est associée, revenons à notre hypothèse, à savoir :

« l'érythromycine en n'aseptisant pas complètement la gorge d'un porteur, permet-elle, par le jeu de la concurrence microbienne, la disparition du bacille de Loeffler. »

C'est l'objet des expériences *in vitro* suivantes. On reproduit une « gorge artificielle », c'est-à-dire on met une flore microbienne déterminée, prélevée chez un porteur de germes en contact avec l'érythromycine.

Il est bien évident que ce milieu artificiel est loin de s'identifier au milieu pharyngé. En effet, dans le milieu artificiel on procède à un mélange intime des microbes et de l'érythromycine, alors que dans le milieu pharyngé, le contact de l'antibiotique et des microbes se fait au niveau de la muqueuse par l'intermédiaire de la voie sanguine. De plus, *in vitro*, on est obligé d'utiliser un milieu de culture forcément plus favorable à la végétation microbienne que le milieu pharyngé.

Ces réserves étant faites, procédons aux expériences qui viennent à l'appui de l'hypothèse énoncée plus haut.

Disons toute de suite que cette expérimentation est encore très limitée, et qu'il ne nous est permis de donner aujourd'hui qu'un premier aperçu.

Germes utilisés :

- un bacille de Loeffler typique isolé chez un porteur sain en milieu épidémique ; ce bacille inoculé à un cobaye par voie sous-cutanée, a tué l'animal en moins de 48 heures, et le cobaye a présenté à l'autopsie les lésions habituelles de diphtérie expérimentale.
- un staphylocoque doré isolé chez un porteur sain, avant et pendant le traitement à l'érythromycine.
- un streptocoque viridans isolé chez ce même porteur dans des conditions identiques.

Technique employée :

On ensemence 4 flacons de bouillon additionné de sérum de cheval ; les 3 premiers avec chacun des germes isolés, le quatrième avec un mélange des 3 germes, mélange soigneusement dosé, de façon à ne pas favoriser le développement du staphylocoque.

On prélève un inoculum de chacun des 4 flacons, et on le répartit dans 5 tubes.

Dans 4 de ces tubes, on ajoute de l'érythromycine de façon à obtenir respectivement dans chacun d'eux une concentration finale d'antibiotique de 1 γ /cc. ; 0,5 γ /cc. ; 0,25 γ /cc. ; 0,125 γ /cc. Le cinquième tube sert de témoin.

On obtient ainsi 4 galeries de 5 tubes : la première contenant du bacille de Loeffler ; la deuxième, du staphylocoque doré ; la troisième du streptocoque viridans ; la quatrième le mélange des 3 germes.

On porte le tout à l'étuve à 37° et toutes les 3 heures, on prélève une goutte de chacun de ces tubes pour l'ensemencer sur un milieu solide. On fait le même repiquage au bout de 24 heures.

Lorsque ces milieux solides ont passé 24 heures à l'étuve à 37°, on peut contrôler la densité microbienne d'après le nombre des colonies.

Voici ce que l'on constate :

1) Dans la galerie contenant du bacille de Loeffler, il n'y a aucune pousse visible. L'érythromycine a donc un pouvoir bactériostatique simple, vis-à-vis du bacille de Loeffler, à une dose inférieure à 0,125 γ /cc.

La même constatation est faite pour le streptocoque viridans.

Le staphylocoque doré, lui, est inhibé seulement dans le tube dont la concentration d'érythromycine est de 0,5 γ /cc.

2) D'après le jeu des repiquages sur milieux solides, on peut évaluer le pouvoir bactéricide de l'érythromycine sur chacun des germes.

a) Le bacille de Loeffler est détruit dans le tube contenant 1 γ d'érythromycine, dès la 9^e heure. Par contre il persiste toujours un certain nombre de survivants, dans les tubes correspondant aux 3 concentrations inférieures à 1 γ /cc. même après 24 h.

b) Pour le streptocoque viridans et le staphylocoque doré, on trouve des survivants dans tous les tubes, même dans les tubes contenant 1 γ /cc. d'érythromycine et ceci même après 24 heures de contact.

c) Enfin les tubes témoins donnent tous une pousse abondante de chaque germe isolé.

Il reste maintenant à rechercher le comportement du bacille de Loeffler mélangé aux 2 autres germes, en présence des mêmes concentrations d'érythromycine.

C'est ici que nous nous heurtons à des difficultés d'ordre technique, et les résultats obtenus sur une expérimentation aussi limitée doivent être interprétés avec prudence.

Pour contrôler la présence du bacille de Loeffler mêlé aux 2 autres germes, nous ensemençons, toutes les 3 heures et au bout de 24 heures, une goutte du mélange de chacun des 5 tubes sur un tube de sérum coagulé, et une deuxième goutte sur une boîte de gélose au sang pour étalement.

Lorsque l'un des tubes présente une densité de pousse appréciable, on dilue la deuxième goutte avant de l'étalement sur la gélose au sang, afin de mieux distinguer les colonies du bacille de Loeffler, des autres colonies. Quand ces milieux solides ont passé 24 heures à l'étuve à 37°, on recherche le bacille de Loeffler, d'abord en repérant ses colonies, puis en procédant à des colorations en séries sur des prélèvements pratiqués en différents points des milieux sus-cités : gélose au sang, et sérum coagulé.

Voici ce que nous avons pu constater : le bacille de Loeffler disparaît du tube contenant 1 γ /cc. d'érythromycine à partir de la neuvième heure, mais il disparaît aussi des autres tubes contenant des concentrations plus faibles d'érythromycine après 24 heures.

Résumons-nous :

— *Lorsque le bacille de Loeffler est seul, il est détruit dans les tubes contenant 1 γ /cc. dès la neuvième*

heure, MAIS IL PERSISTE DANS LES TUBES CORRESPONDANT AUX 3 CONCENTRATIONS INFÉRIEURES A 1γ /CC. MÊME APRÈS 24 HEURES.

— Lorsque le bacille de Loeffler est mêlé aux 2 autres germes il est détruit dans les tubes contenant 1γ /cc. dès la neuvième heure, MAIS IL DISPARAIT AUSSI DES TUBES CORRESPONDANT AUX CONCENTRATIONS INFÉRIEURES A 1γ /CC. APRÈS 24 HEURES.

— Dans les tubes sans antibiotiques, lorsque le bacille de Loeffler est mêlé aux 2 autres germes, il pousse dans tous les tubes.

Nous sommes donc obligés d'admettre en conclusion que :

LA CONCURRENCE MICROBIENNE ISOLEMENT NE FAIT PAS DISPARAITRE LE BACILLE DE LOEFFLER, MAIS QUE SOUS L'EFFET DE L'ÉRYTHROMYCINE, CETTE CONCURRENCE MICROBIENNE (dans ce cas : staphylocoque doré et streptocoque viridans) RENFORCE L'EFFET BACTÉRICIDE VIS-A-VIS DU BACILLE DE LOEFFLER.

Il convient de rappeler cependant, que les différents taux d'érythromycine utilisés étaient déjà bactériostatiques, puisqu'ils inhibaient totalement la pousse du bacille de Loeffler.

Tel est le bilan de cette expérimentation encore limitée. Il serait intéressant de la poursuivre dans le même sens, en s'efforçant de préciser : quels germes ou quels mélanges de germes sont susceptibles de renforcer l'action de l'érythromycine et d'un antibiotique en général ; quelles sont les doses de cet antibiotique capables d'être activées par la compétition microbienne.

C'est peut être là un des aspects du mécanisme d'action de l'érythromycine et la raison de son efficacité thérapeutique chez les porteurs de germes diphtériques. Ce

mécanisme n'est certainement pas réservé à l'érythromycine. Il peut appartenir à tout agent thérapeutique dans la mesure où celui-ci n'aseptise pas complètement la gorge du porteur, et permet le jeu de la concurrence microbienne.

En effet l'étude des observations des porteurs de germes traités dans le service du Professeur SÉDALLIAN au cours des années 1951 et 1952 (voir la fin du 1^{er} chapitre), nous a montré dans la plupart des cas de porteurs stérilisés, la persistance d'une flore microbienne associée.

III. - MECANISME D'ACTION DE LA CONCURRENCE MICROBIENNE

Autre problème intéressant : la recherche du mécanisme d'action de la concurrence microbienne, en dehors et sous l'effet de l'érythromycine. En d'autres termes, la recherche du mécanisme d'action de l'antibiose, problème qui a suscité déjà de nombreux travaux, et qui n'est encore qu'au stade des hypothèses.

Rappelons brièvement certaines de ces hypothèses.

DULISCOUET [5] attribue l'antagonisme du staphylocoque vis-à-vis du bacille de Loeffler à une substance lysogène qui aurait tous les caractères des enzymes : la Staphylinne.

TONG attribue l'action antibiotique du staphylocoque à une production de coagulase [75].

LE CHUITON et ses collaborateurs, pensent que l'action du streptocoque vis-à-vis du bacille de Loeffler, n'est pas due à un ferment, ni à une diastase, et envisage la possibilité, soit d'une action due aux charges électriques des microbes, soit d'une action à distance du genre de celle étudiée par GURWITCH et MAGRAU, mais d'un type inverse [71].

De notre côté, nous avons cherché de façon extrêmement simple, si le staphylocoque doré utilisé, agissait sur le bacille de Loeffler par ses sécrétions.

Le filtrat d'une culture de 48 heures de notre staphylocoque n'a montré aucune action directe sur le bacille de Loeffler, aussi bien sur milieux liquides que sur milieux solides. D'autre part, l'ensemencement du bacille de Loeffler autour de colonies de 48 heures de staphyloco-

ques doré, a donné lieu au développement de colonies toutes semblables de bacilles de Loeffler, aussi bien aux abords du staphylocoque doré, qu'aux endroits les plus éloignés de la boîte de culture.

Le mécanisme est donc beaucoup plus complexe.

IV. - MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES ET TINCTORIALES DU BACILLE DE LOEFFLER

Enfin, avant de clore ce bref chapitre expérimental, il nous semble intéressant de signaler, la constatation de l'existence de variations morphologiques et tinctoriales très nettes du bacille de Loeffler :

— soit lorsqu'il vient d'être cultivé pendant quelques heures en présence d'érythromycine.

— soit lorsqu'il pousse sans antibiotiques, mais simultanément avec d'autres germes.

Il diffère de l'aspect classique (déjà polymorphe) rappelé dans le 4^e chapitre, par les caractères suivants :

— du point de vue morphologique : des formes filamenteuses et épaisses dépassant 20 à 25 μ de long, voisinent avec des formes monstrueuses, renflées, vésiculeuses, en raquettes.

— du point de vue coloration : la pâleur des granulations des 2 extrémités, alors que les granulations médianes sont nettement colorées.

H. DOLD et KNAPP avaient déjà signalé la transformation du bacille de Loeffler, de bâtonnets en coccis, sous l'influence du miel tant naturel qu'artificiel [11].

S'agirait-il d'une manifestation de la souffrance du germe sous l'effet de l'érythromycine et de la concurrence microbienne ?

CONCLUSIONS

Après avoir fait l'histoire de la lutte contre les porteurs de germes diphtériques, et présenté l'érythromycine, nous rapportons 43 observations de porteurs de germes diphtériques traités à l'érythromycine dans la Clinique des maladies infectieuses du Professeur SÉDALLIAN.

Ces observations comprennent :

16 « porteurs malades » : nous rappelons que, par porteurs malades nous entendons des sujets atteints de diphtérie bénigne ou maligne et qui, dès l'entrée dans le service ont reçu de l'érythromycine, en même temps que du sérum anti-diphtérique et de l'anatoxine. En rapportant ces observations de porteurs malades, il n'est pas dans notre intention de présenter un traitement nouveau de la maladie diphtérique, mais seulement un traitement du portage.

— 6 « porteurs convalescents ».

— 21 « porteurs sains ».

Tous nos porteurs de germes ont été stérilisés.

Nous soulevons également une hypothèse sur le mécanisme d'action de l'érythromycine, à savoir :

— la stérilisation d'un porteur de germes est obtenue dans la mesure où l'agent thérapeutique ne détruit pas complètement la flore microbienne associée au bacille de Loeffler, et c'est le cas de l'érythromycine.

— en agissant ainsi, l'érythromycine permet le jeu de la concurrence microbienne. Et sous l'effet de l'anti-

biotique, cette concurrence microbienne semble renforcer l'effet bactéricide de l'érythromycine vis-à-vis du Loeffler.

Une expérimentation, malheureusement trop limitée vient à l'appui de cette hypothèse.

Enfin nous rapportons un fait constaté dans plusieurs observations : il s'agit des modifications morphologiques et tinctoriales que subit le bacille de Loeffler, sous l'effet de l'érythromycine, ou lorsqu'il est cultivé simultanément avec d'autres germes. S'agirait-il d'une manifestation de la souffrance du germe, sous l'effet de l'érythromycine et de la concurrence microbienne ?

Le Doyen,
HERMANN.

Le Président de la Thèse,
SEDALLIAN

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 12 Novembre 1954

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. SÉDALLIAN (P.) et SOHIER (R.). — Précis d'hygiène et d'épidémiologie, p. 242.
2. SCHIOTZ. — *Ugeskf F. Laeger* (1909), n° 50, 1373 (Résumé dans *Journal Amer. Med. Assoc.* 1910, 54, 422).
3. DUJARDIN-BEAUMETZ. — Action antibiotique exercée *in vitro* par certains streptocoques et en particulier un microcoque saprophyte. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 117 : 1179, 1935.
4. — Action antibiotique d'une variété de staphylocoques à l'égard des bacilles Gramm + et acido-résistants. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome 110 : 1211, 23 juillet 1932.
5. DULISCOUET. — Un antagonisme microbien nouveau : la staphyline antidiphthérique. *Presse Médicale*, 1^{er} décembre 1945, tome 23 : 653.
6. CREZE. — Contributions à l'étude des propriétés « Antibiotiques » de certains cocci contre le bacille diphtérique. *Thèse de Paris*, 1939.
7. LESBRE et MERLE. — Intérêt épidémiologique et pratique d'un antagonisme naturel vis-à-vis du Loeffler. *Presse Médicale*, 25 octobre 1947.
8. LEGROS. — Essais de traitement des porteurs de germes par les aérosols de sulfapyridine. *Presse Médicale* : 19 juin 1943, n° 23.
9. FABRE. — Le problème anatomique des porteurs de germes diphtériques : nouvelle méthode thérapeutique. *Presse Médicale*, 17 juillet 1943.
10. VISANI. — Stérilisation des porteurs de germes diphtériques au moyen d'applications locales d'anatoxine diphtérique. *Ann. Igiene* 1941, tome 51 : 309.
11. DOLD et KNAPP. — Sur l'action inhibitrice et modificatrice du miel sur le bacille diphtérique et son utilisation dans la lutte contre les porteurs de germes diphtériques. *Zschr. inf. Krankh.* 1949, tome 130 : 323.

12. RENDU. — Désinfection d'un porteur de bacilles diphtériques par l'ablation des amygdales. *Lyon Médical*, 7 février 1937, tome 159 : 150.
13. PIQUET et DUFLOT. — L'amygdalectomie chez les porteurs de germes diphtériques. *Presse Médicale*, 2 octobre 1943, n° 37, p. 538.
14. TURPIN et Coll. — La thyrotricine chez les porteurs de germes diphtériques. *Presse Médicale*, 4 juin 1947, n° 35, p. 403.
15. SCHOENBACH et Coll. — *Science*, 94, 217 : 1941.
16. POLISTRINA. — *Min. Med.* 2, 125, 1948.
17. BELLINI. — Contribution à l'étude des porteurs de germes diphtériques. *Il Lattante*, 23^e année, n° 11, novembre 1952, p. 882.
18. LAMANNA, BARSÌ et PASQUINELLI. — Pénicilline, streptomycine, thyrotricine et chloromycétine sur les porteurs de germes diphtériques. *Société italienne pour l'étude des maladies infectieuses et parasitaires* (1953).
19. RICCI et D'AGOSTINO. — Traitement des porteurs de germes par la thyrotricine. *Aggiornamento Pediatrico*. Vol. 4, n° 5, mai 1953, p. 413.
20. BYCHOWSKY et Coll. — De l'emploi de la radiothérapie dans la lutte contre les porteurs de germes diphtériques. *Forsch. a. d. Gebiete des Röntgenstrahlen*. 5 : 586-588, décembre 1934.
21. MONARD. — Contribution à l'étude des traitements des porteurs de germes diphtériques par la radiothérapie. *Thèse de Paris*, 93, 1939.
22. ROBERT. — Le traitement des porteurs de germes diphtériques. *Journal de radiologie et d'électroradiologie*, tome 51 : 607, mars 1950.
23. DODOSHINAN. — Ultraviolets chez les porteurs de germes diphtériques. *Pediatrica* (Moscou), n° 6, 1953.
24. KARELITZ. — L'aureomycine chez les porteurs de germes diphtériques. *The Journal of pediatrics*, nov. 1951, n° 5, p. 545.
25. SCHNEIDER. — Association pénicilline sérothérapie dans la diphtérie. *Arztl. Wschr. Heft*. 1947, tome 5 : 1112 ; 23 novembre 1951.
26. TITOVA. — Application d'un mélange de péracétine et de pénicilline dans la lutte contre les porteurs de germes diphtériques. *Pediatrica*. Janvier-février 1952.
27. WEINSTEIN. — Traitement des porteurs de germes par la pénicilline. *American journal of the medical science*, vol. 213, n° 3, mars 1947.

28. PAVANG. — La pénicilline chez les porteurs de germes. *Rivista Ist. Sicroter. Italian.* 1949. 24 : 201.
29. SHEN. — La pénicilline chez les porteurs de germes. *Pediatrics.* 4 : 188, 1949.
30. VORLOEDER et Coll. — La pénicilline dans la diphtérie. *Klinische Wsch.* novembre 1952.
31. CHOREMIS et NERTORIDAN. — La pénicilline dans la diphtérie. *Annale pediatrici.* Basel, octobre 1952.
32. SCHKAFOVA. — L'irrigation du nasopharynx par la pénicilline dans la diphtérie et les porteurs de germes. *Vestnik oto-laryngologyi*, t. 15 : 4, juillet-août 1953.
33. HEWITT. — *Britain journal experimental pathologie* 29, 289 ; 1948.
34. ERCOLI et Coll. — *Journal Pharm. Expert. Ther.* 84 (120 ; 1945).
35. MAINOLI. — La stérilisation des porteurs de germes diphtériques. *Il Farmaco*, janvier 1954, n° 1, p. 48.
36. LEGROS. — La pénicilline chez les porteurs de germes diphtériques. *Act. Pediatric. Belg.* 1, 80 : 46-47.
37. ROUQUES. — La pénicilline chez les porteurs de germes diphtériques. *Presse Médicale*, 29 mars 1947, n° 191, p. 224.
38. DELSTOUCHE. — La pénicilline chez les porteurs de germes diphtériques. *Bruxelles Médical* 1946. 26 : 1504-1506.
39. SHNEIDER. — Contribution à l'étude de la diphtérie par l'association pénicilline-streptomycine. *Arztl. Wschr.* tome 8 : 223, mars 1953.
40. KARELITZ. — Le traitement de la diphtérie et des porteurs de germes par la terramycine. *Journal of Pediatrics.* Juillet 1953, p. 35.
41. MAC GUIRE et Coll. — *Antibiotics and Chemotherapy.* 1952, tome 2, 281.
42. WELSCH RANDALL. — *Antibiotics and Chemotherapy.* 1952, tome 2, 693.
43. HAIGHT et FINLAND. — L'action antibactérienne de l'érythromycine. *Proceedings of the society for experimental biology and medicin*, octobre 1952, p. 175.
44. FABRE. — Un nouvel antibiotique : l'érythromycine : son action dans 60 cas d'affections diverses. *Praxis* n° 27, 2 juillet 1953.
45. RAVINA et ses coll. — Quelques observations de malades traités par l'érythromycine. *Société médicale des hôpitaux de Paris.* Mai 1953.

46. HAIGHT et FINLAND. — *The new england journal of medicin.* 14 août 1952, n° 7, p. 247.
47. HEILMANN, HERRELL. — *Proceedings staff. meet. Mayo Clin.* 1952, 27, p. 285.
48. SMITH. — *Journal american medical association.* 1953, 151, p. 805.
49. ABBOTT. — Documents des laboratoires Abbott.
50. HAIGHT et FINLAND. — *Proceedings of the society for experimental biology and medicin.* Octobre 1952, 81, p. 188.
51. MARTIN et NICHOLS. — La position actuelle de l'érythromycine. *Proceedings of the staff. meetings of the Mayo Clinics.* 22 novembre 1953.
52. RICCI, RAVAZZONNI et UGOLINI. — *Aggiornamento Pediatrico.* Vol. 4, n° 5, mars 1953, p. 409.
53. BLUTE. — Utilisation de l'érythromycine dans la diphtérie. *New england journal of medicin.* 251, p. 70; 8 juillet 1954.
54. SÉDALLIAN (P.) et SOHIER (R.). — Précis d'hygiène et d'épidémiologie. (Masson et Cie), p. 248.
55. LISBONNE, DEVEZE, Mlle LABRAQUE-BORDENAVE. — Notes sur le traitement des porteurs de germes diphtériques par l'oxiquinoléine. *Paris Médical*, 8 mars 1930, p. 234.
56. SCHAUSCH (S.). — *Thèse*, Paris 1937.
57. NEGRI (L.). — Traitement des porteurs de germes par 5-7-dichloro-o-xyquinoléine. *Riv. Ital. Igiene*, 13, 349 : 1953.
58. BORNGEN. — Le traitement des porteurs de germes diphtériques par le jus de citron. *Medizinische Klinik*, tome 31, 15 mars 1935, p. 347.
59. JACOBSON (L.-M.). — Applications d'Erythrine pour la guérison des porteurs de germes diphtériques. *J. Microbiolog.* (russe) 1947, n° 3, p. 26.
60. GATÉ et PAPACOSTAS. — Contribution à l'étude expérimentale des associations microbiennes dans la diphtérie. *Journal de physiologie et de pathologie générale.* 1925, 23 : 353.
61. CHALIER, GATÉ et GRANDMAISON. — Les angines à bacilles de Loeffler et à pneumobacilles associés. *Presse Médicale*, 11 septembre 1926.
62. PRINGSHEIM, WEILAND. — Rapporté dans l'article : « les antibiotiques microbiens », H. VELU, paru dans *Les Produits pharmaceutiques français*, n°s 6 et 7, p. 271, tome 6, 1951.

63. JENNINGS et SHARP. — Rapporté dans le même article.
64. RAMON et RICHON. — Rapporté dans le même article.
65. THIBAUT. — Rapporté dans le même article.
66. AUERSWALD. — Etude de l'antagonisme microbien et du bacille de Lœffler. *Zentralblatt Für Bacter. und Parasiten*. 1938, p. 32, tome 142.
67. TERRASSE et SOHIER. — *Société française de Microbiologie*, 7 octobre 1954.
68. BERGER. — L'effet antibiotique et probiotique de staphylocoques pathogènes de la cavité buccale sur le Lœffler. *Schweiz. Med. Wsch.*, tome 81, p. 130, 10 février 1951.
69. DULISCOUET. — Action antibiotique et probiotique des staphylocoques chez les porteurs de germes diphtériques. *Compte rendu de la Société de Biologie*. Tome 118, p. 1277, 30 novembre 1935.
70. GOLDIE. — L'influence des produits streptococciques sur les caractères du bacille diphtérique. *Compte rendu de la Société de Biologie*, tome III, p. 765, 3 décembre 1932.
71. LE CHUITON et ses Coll. — Etude du pouvoir antibiotique exercé vis-à-vis du bacille diphtérique par un streptocoque isolé de la gorge d'un malade. *Compte rendu de la Société de Biologie*. Tome 129, p. 927, 1938.
72. BOQUIEM (Y.), TRICHEREAU (R.). — Action de la Terramycine chez les porteurs de germes diphtériques. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 8-10-54 (rapporté dans la *Presse Médicale* n° 68, p. 1417, 1954).
73. HANDLEY (W.-R.-C.). — Un milieu de tellurite pour l'identification et l'isolement des *Corynebacteriae diptheriae*. *The journal of Hygiène* 1949, tome 47, p. 102.
74. ROUX et YERSIN. — *Annales de l'Institut Pasteur*, tome 4, p. 422.
75. TONG (J.-L.). — Etude de l'antibiose et de la lyse produite par le staphylocoque. *Univ. Colorado St. Gen. serv.* 1951, tome 28, n° 4, p. 46 et 47.
76. BONOMI. — La chloromycétine chez les porteurs de germes diphtériques. *Gazz. Sanit.* 24, 255 ; 1953.
77. GINS (H.-A.). — 1928 in Kolle und Wasserman, *Handbuch der pathogenen Micro-organismen*, ed. 5. Jena, Fischer, vol. 5, pp. 496-502.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — Historique de la lutte contre les porteurs de germes	13
CHAPITRE II. — L'érythromycine	17
CHAPITRE III. — Applications cliniques de l'érythromy- cine chez les porteurs de germes diphtériques	21
— Observations relevées dans la littérature médicale	22
— Observations personnelles	24
— Discussion et bilan des observations	40
CHAPITRE IV. — Mécanisme d'action de l'érythromycine	43
— La persistance de la flore microbienne asso- ciée après stérilisation	44
— La concurrence microbienne et l'action de l'érythromicine	47
— Mécanisme d'action de la concurrence micro- bienne	55
— Modifications morphologiques et tinctoriales du bacille de Loeffler	57
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

Imprimerie
BOSC Frères
42, Quai Gailleton — LYON
